Aus dem Strahleninstitut der I. Universitäts-Frauenklinik
München
Vorstand: Professor Dr. H. Eymer

Über das Magenkarzinom als Todesursache nach mehr als fünf Jahre rezidivfreiem Gebärmutterkrebs

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Falkultät der
Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bruno Schmid

appr. Arzt

1939

Hansadruckerei, Inhaber Hans Schneider jun., München 13, Arcisstraße 61

Aus dem Strahleninstitut der I. Universitäts-Frauenklinik
München
Vorstand: Professor Dr. H. Eymer

Über das Magenkarzinom als Todesursache nach mehr als fünf Jahre rezidivfreiem Gebärmutterkrebs

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Falkultät der
Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bruno Schmid

appr. Arzt

1939

Hansadruckerei, Inhaber Hans Schneider jun., München 13, Arcisstraße 61

Referent: Professor Dr. H. Eymer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS.

Einleitung, Seite

Hinweis auf die prozentuale Häufigkeit des Magen- und des Gebärmutterkarzinoms 5

Übersicht über die dem Thema entsprechenden Krankheitsfälle aus dem Material der Münchener Universitäts-Frauenklinik mit Auszügen aus den Krankengeschichten 7

Kritische Würdigung des gewonnenen Materials 12

a) Unter Berücksichtigung der neueren Literatur zum Metastasierungsproblem 13

b) Im Vergleich zu den Zahlen von Metastasenbildungen anderer Statistiken 19

Schlußfolgerungen und Zusammenfassung und Hinweis auf den heutigen Standpunkt zur Frage der Krebsdisposition 23

Trotz der vielen schon geleisteten Arbeit und der intensivsten Forschung stehen wir heute gegenüber dem Krebsproblem noch immer vor einer ungelösten Aufgabe. Nach neueren Reichsstatistiken sterben in Deutschland jährlich etwa 100 000 Personen (im Jahre 1936 genau 94 812, im Jahre 1937 sogar über 110 000 Personen) an einem Karzinom. Nach genauen Statistiken (Borst, Lubarsch u. a.) nehmen unter diesen Zahlen die erste Stelle mit dem höchsten Prozentsatz das Magenkarzinom, die zweite das Karzinom der Gebärmutter ein. Bei der Frau stellt das häufigste Karzinom der Gebärmutterkrebs dar; so rechnet Robert Schröder mit 11—12 000 Neuerkrankungen im Jahre. Wagner errechnet, daß etwa ein Drittel, sicher aber mehr als der vierte Teil aller Krebse, die beim Menschen vorkommen, Uteruskrebse sind.

Daß solche Zahlen die Wissenschaft vor unabweisbare Aufgaben stellen, die mühevoll schon geleistete Arbeit zu einer Selbstverständlichkeit machen, bedarf keiner Erklärung. Von den verschiedensten Seiten hat man versucht, der Lösung des Krebsproblems näher zu kommen. Die Zahl der experimentellen, pathologisch-anatomischen und statistischen Arbeiten ist kaum mehr zu überblicken.

Es ist nicht Aufgabe der vorliegenden Arbeit, auf die einzelnen Wege und Ergebnisse der Krebsforschung im allgemeinen näher einzugehen, sie soll jedoch an Hand des umfangreichen Materials des Strahleninstitutes der Münchener Universitäts-Frauenklinik einige besonders gelagerte Karzinomfälle herausgreifen und damit einen Beitrag zu den Sonderfragen der Spätmetastasierung und der Möglichkeit der primären Multiplizität des Auftretens bösartiger Geschwülste geben.

Wenn man die vielen Veröffentlichungen zur Frage der Metastasierung des weiblichen Genitalkarzinoms betrachtet, möchte es überflüssig erscheinen, noch etwas darüber zu schreiben; bei einer genaueren Durchsicht der Literatur wird man aber finden, daß gerade die Sonderfrage der Spätmetastasen, und diese stellen doch

sicher eine der heimtückischsten Komplikationen des Karzinoms dar, und ihre Abgrenzung gegenüber dem primär-multiplen Auftreten von Karzinomen in größeren Zeitabständen verhältnismäßig wenig einschlägige Arbeiten aufweist. Diese Tatsache ist Anlaß zu vorliegender Arbeit.

Um zu der angegebenen Frage Stellung nehmen zu können, habe ich aus dem umfangreichen Material des Strahleninstitutes der Universitäts-Frauenklinik in München alle jene Fälle herausgesucht, wo es nach einwandfreier, durch mehrfache Nachuntersuchungen an der Klinik bestätigter Ausheilung eines primären Karzinoms der Gebärmutter nach einem Zeitraum von mehr als 5 Jahren zur Manifestation eines Magenkarzinoms gekommen ist, am dem die betreffenden Patientinnen schließlich ad exitum kamen.

Der Zeitraum von mehr als 5 Jahren mußte deshalb gefordert werden, weil nach fast allen vorliegenden Statistiken die Mehrzahl der Rezidive und Metastasen innerhalb dieser Frist auftreten. G. Winter hat deshalb auf dem Heidelberger Gynäkologen-Kongreß die Forderung aufgestellt, bei der Abfassung von Krebsstatistiken nur jene Fälle als geheilt zu bezeichnen, die 5 Jahre nach Abschluß der Behandlung keinerlei Zeichen von Karzinom aufweisen — ein Vorschlag, der von allen anwesenden Gynäkologen anerkannt wurde und seitdem in allen Statistiken berücksichtigt wird.

Daß wir gerade die Fälle heranzogen, bei denen nach dem angegebenen Zeitraum ein Magenkarzinom als Todesursache festgestellt wurde, hat seinen Grund darin, daß, wie ich schon eingangs anführte, gerade dieses das häufigste Karzinom überhaupt, das zweithäufigste der Frau, darstellt und deshalb das gewonnene Material uns besonders geeignet erscheint, auch zur Frage der primären Multiplizität des Auftretens maligner Geschwülste Stellung zu nehmen.

Das gestellte Thema habe ich so einzuteilen versucht, daß ich zuerst in Form einer Kasuistik einen Ueberblick über den Krankheitsverlauf der zu bearbeitenden Fälle gebe und dann unter Bezug auf die einschlägige Literatur und neuere Statistiken zur Frage: Spätmetastose oder primär multiples Karzinom Stellung nehmen möchte.

Die große Anzahl der Krankheitsfälle, die sorgfältig registierten Krankengeschichten und eine sehr übersichtliche Kartothek gaben die

Gewähr, daß in dem verwerteten Material Zufallsbefunde vermieden werden konnten, besonders was die Erfolge der Strahlenbehandlung des Uteruskarzinoms der in Frage kommenden Patientinnen und die Feststellung der einwandfreien Heilung desselben betrifft. Alle Frauen wurden, soweit möglich, in regelmäßigen Abständen einer Nachuntersuchung an der Klinik selbst unterzogen oder zum mindesten laufend genaue Erkundigungen über ihr Befinden eingezogen, auf deren Ergebnis in den angeführten Krankengeschichten hingewiesen ist. Nur Fälle, die auf diesem Wege als einwandfrei geheilt werden konnten, fanden in unserer Arbeit Verwendung.

Viel schwieriger war es, die einwandfreie Bestätigung der Todesursache, also des zum exitum führenden Magenkarzinoms, zu erlangen. Wir haben deshalb zunächst nur jene Fälle herangezogen, wo uns das Magenkarzinom von dem zuletzt behandelnden Arzt als Todesursache angegeben wurde, die übrigen Fälle nur dann verwertet, wenn es uns gelang, auf Grund schriftlicher Nachfragen bei den zuständigen Behörden eine Abschrift des Leichenschau-Scheines mit einer ärztlichen Bestätigung der Todesursache zu erhalten.

Wenn es uns also aus naheliegenden Gründen nicht möglich war, die ideale Forderung der autoptischen Feststellung und des histologischen Nachweises des zum Tode führenden Magenkarzinoms erfüllen zu können, so glauben wir doch durch die Beschränkung auf jene Fälle, wo das Magenkarzinom, das doch immerhin im Terminalstadium klinisch ziemlich einwandfreie Symptome macht — nach bestem ärztlichen Wissen als Todesursache festgestellt wurde, die größtmögliche Genauigkeit bei der Verwertung unseres Materials angewendet zu haben.

Bevor ich nun die einzelnen, die Forderungen des Themas erfüllenden Fälle in Form von Auszügen aus den Krankengeschichten zur Anführung bringe, sei es mir gestattet, einen kurzen Ueberblick über das gesamte mir zur Verfügung stehende Material zu erbringen.

Das Karzinommaterial des Strahleninstitutes der Universitätsfrauenklinik in München umfaßt während der Jahre 1913 bis 1930 insgesamt 3862 Karzinome. Davon entfallen auf den Uteruskarzinom 2858 Fälle. Von dieser Gesamtzahl der der Strahlentherapie zugeführten Fälle sind nach den allgemein anerkannten Forderungen

G. Winters 637 Fälle als geheilt zu betrachten. (Collum - und Korpusca.) Nach genauer Prüfung blieben von dieser Zahl insgesamt nur 9 Fälle = 1,4 %, die die Bedingungen unseres Themas erfüllen, d. h. nach Ueberschreitung der Fünfjahresgrenze an einem Ca. ventrikuli verstorben sind und die auch der oben erhobenen Forderung nach einer einwandfreien, ärztlichen Feststellung dieser Todesursache genügen.

Einen Ueberblick über den Krankheitsverlauf mögen die folgenden Auszüge aus den genau geführten Krankengeschichten geben.

Fall I:

H. A., 49 Jahre, J.No. 588.
Erste Untersuchung am 7. 10. 1915:
Portio ein glatter, fünfmarkstückgroßer Tumor mit starren Rändern. Parametrien frei.
Abrasio und Probeexcision: Erosion mit beginnender karzinomähnlicher Wucherung (Epithelzellenkarzinom).
Behandlung: Mes. und Radium bis 8. 10. 1916.
Nachuntersuchung im Jahre 1916, 1922, 1924 ergibt:
Oertlicher Befund und Allgemeinzustand gut.
Nachuntersuchung durch Herrn Prof. Döderlein am 12. 6. 1925 ergibt: Rechts hinten in der Scheide eine kleine warzenförmige Verdickung, die sich aber nicht karzinomatös anfühlt. Die Röntgenaufnahme ergibt weder in der Wirbelsäule, noch im Becken Anhaltspunkte für etwaige Spätmetestasen.
Exitus am 20. 4. 1926 an einem Magenkarzinom (Auskunft der Polizeidirektion laut Leichenschauschein).

Fall II:

L. W., 62 Jahre, J.Nr. 693.

Im September 1915 Auftreten starker Blutungen.
Aufnahmebefund am 22. 1. 1916: Im Cervikalkanal brüchiges Gewebe. Histologische Untersuchung ergibt Karzinom.
Behandlung: Mes. und Radium vaginal.
Am 6. 3. 1916: Portio vollkommen geschlossen, beide Parametrien frei, Allgemeinzustand hat sich außerordentlich gebessert, Gewichtszunahme.
1917 Untersuchung durch Herrn Proof. Döderlein:
Scheide verklebt, alles beweglich, keine Infiltration.
In den Jahren 1924, 1926, 1927 auf Erkundigung Nachricht von den Angehörigen, daß es der Patientin gut geht, die noch sehr rüstig sei.
Am 8. 2. 1929 auf Nachfrage Antwort des Schwiegersohnes, daß Patientin am 30. 10. 1928 an einem Magenkarzinom verstorben sei, an

dems sie seit etwa Jahresfrist gelitten habe. Bestätigung auf Nachfrage bei der Polizei laut Leichenschauschein.

Fall III:

K. K., 52 Jahre, J.Nr. 1263.

Im Februar 1918 stärkere Blutungen.

Aufnahme in die Klinik am 10. 6. 1918. Die histologische Untersuchung eines kleinen Stückchens aus der Portio ergibt medulläres Ca.

Behandlung: Mes. und Radium intracervical.

Befund am 17. 12. 1918 ergibt: Portio normal, Muttermund geschlossen. Uterus normal groß, beweglich, Parametrien frei.

Die weiteren Nachuntersuchungen in halbjährlichen Abständen in den Jahren 1919, 1920, 1921, 1922, 1923, 1924 ergeben einen außerordentlich befriedigenden vaginalen und rektalen Befund, das Allgemeinbefinden der Patientin ist sehr gut.

Bei der Untersuchung im Jahre 1925 gibt Patientin zum erstenmal Beschwerden von Seiten des Magens an. Bei den weiteren Untersuchungen einwandfreier Genitalbefund, ab und zu Schmerzen im Magen- und Darmkanal. Untersuchungen 1929, 1930 und 1931 ohne krankhaften Befund. 1932 klagt Patientin über Schmerzen im Leib und Obstipation. 1933 Genitalbefund unverändert, Beschwerden wie oben.

Bei der Wiederbestellung im Jahre 1934 erfolgt Nachricht der Tochter, daß Patientin am 8. 6. 1934 an einem Magen- und Darmkarzinom verstorben sei. Bestätigung der Todesursache durch den polizeilichen Leichenschauschein.

Fall IV:

B. A., 54 Jahre, J.Nr. 1283.

Seit November 1918 Wiederauftreten von Blutungen, gelblicher Ausfluß. 5. 1. 1919 Aufnahme in die Klinik: Exkochleation.

Histologische Untersuchung ergibt papilläres Adenokarzinom. Diagnose: Portio-Karzinom. Vom Muttermund aus kommt man in ein karzinomatöses Geschwür, das links auf die Scheide übergreift. Parametrien frei. Energische Strahlenbehandlung.

Am 28. 2. 1919: Verschwinden des karzinomatösen Geschwüres, sehr günstiger Befund.

Weitere Untersuchungen in vierteljährlichen Abständen ergeben ebenfalls sehr befriedigenden Befund. Patientin gilt als geheilt.

Im Jahre 1922 unverändert günstiger Genitalbefund. Patientin klagt über öfteren Blutabgang im Stuhl. 1923 gibt Patientin fast täglichen Blutabgang im Stuhl an.

In den Jahren 1924—1933 fühlt sich Patientin bei unverändertem Genitalbefund sehr wohl und ist mit ihrem Gesundheitszustand sehr zufrieden. Auf eine Nachfrage kommt am 26. 3. 1934 die Auskunft des Bruders,

daß Patientin seit 2 Monaten an einem Magenkrebs darniederliege und nach ärztlichem Dafürhalten keine Aussicht auf Besserung bestehe.
Am 13. 6. 1934 Exitus an Magenkarzinom. Nachricht der Schwester der Patientin, nach der Aussage des behandelnden Arztes.

Fall V:

L. M., 64 Jahre, J.Nr. 1366.
Seit August 1918 unregelmäßige Blutungen, schleimiger Ausfluß, Gewichtsabnahme.
Aufnahme am 26. 5. 1919. Diagnose: Cervixkarzinom. Befund: Cervix zerklüftet, hoch hinaufreichendes indurierendes Ca. Parametrium rechts retrahiert, links frei.
Auf intensive Strahlenbehandlung weitgehende Besserung des Genitalbefundes. Infiltration des rechten Parametriums schwindet.
1920 günstiger Genital- und Allgemeinbefund, Gewichtszunahme.
1921 Genitalbefund unverändert, Patientin klagt über Blutabgang im Stuhl.
Bei einer Wiedervorstellung im Jahr 1927 ist Patientin vollkommen gesund.
Auf eine Nachfrage kommt von der Polizeibehörde die Nachricht, daß Patientin am 21. 12. 1928 an einem Magenkarzinom (laut Leichenschauschein) ad exitum gekommen sei.

Fall VI:

H. Th., 56 Jahre, J.Nr. 1465.
Im Juni 1919 Blutungen, Gewichtsabnahme.
Aufnahmebefund am 4. 10. 1919: Portio hypertrophisch, der Muttermund in ein ziemlich hartes, karzinomatöses Geschwür verwandelt. Rechtes Parametrium infiltriert. Diagnose: Portiokarzinom mit Einbruch in das Parametrium rechts.
Exkochleation am 8. 10. 1919. Einleitung einer intensiven Röntgenbestrahlung.
Auf Nachfrage Bescheid des Bruders und Bestätigung durch die Polizeibehörde, daß Patientin nach längerem, vollkommen erscheinungsfreiem Intervall am 13. 9. 1927 an einem Magenkrebs verstorben sei.

Fall VII:

K. M., 45 Jahre, J.Nr. 1891.
Nach zweijähriger Menopause Auftreten starker Blutungen, deswegen Aufnahme am 21. 9. 1922.
Befund: Hypertrophische, knollige Portio, beim Touchieren Blutung und abbröckelndes Gewebe.
Histologische Untersuchung: Mit Eiter und Rundzellen stark durchsetztes Karzinom.

Mesothoriumeinlagen und Bestrahlung.
Das Allgemeinbefinden bessert sich ausgezeichnet, Gewichtszunahme bei günstigem Genitalbefund.
Die gynäkologische Untersuchung im März 1923 findet am rechten Parametrium einen fingerdicken derben Strang, der an eine Infiltration denken läßt.
1924 schriftliche Nachricht des Mannes, daß es Patientin gut geht.
1926 schreibt Patientin selbst, daß sie wieder ganz gesund sei und ihre Arbeit verrichte wie früher.
1928 Nachricht von der Patientin: Keine Beschwerden wegen des früheren Leidens.
Exitus am 18. 4. 1929 nach Angabe des behandelnden Arztes an Magenkarzinom.

Fall VIII:

M. K., 52 Jahre, J.Nr. 2054.
Am 20. 3. 1922 Radikaloperation wegen Carcinoma cervicis.
Am 10. 4. 1923 ergibt die Nachuntersuchung an der glatten Scheidennarbe einige Knötchen. Mikroskopische Untersuchung nach Abrasio ergibt: Ca-Recidiv. Nach Bestrahlung sind keine karzinomatösen Verdickungen mehr zu fühlen, das Allgemeinbefinden der Patientin bessert sich nunmehr rasch, starke Gewichtszunahme.
Weitere Nachrichten aus den Jahren 1925, 1926 und 1927 lauten sehr günstig, eine gynäkologische Untersuchung ergibt vollkommene Recidivfreiheit.
Erkundigungen bis 1934: Patientin befinde sich sehr gut.
Exitus am 1. 7. 1935 nach Angabe der Angehörigen an Magenkrebs. Bestätigung der Polizeibehörde laut Leichenschauschein.

Fall IX:

H. K., 67 Jahre, J.Nr. 2459.
Seit einiger Zeit blutiger Ausfluß, deshalb am 2. 7. 1925 Aufnahme in die Klinik.
Befund: Indurierendes zerfallendes Cervix-Ca. Parametrien frei. Histologisch: Mitteldifferenziertes, nicht verhornendes Plattenepithel-Ca.
Bestrahlung, Mesothorium.
Untersuchung am 10. 11. 1925 ergibt nirgends mehr einen Tumor, keine Portio, keinen Muttermund, Scheide glatt. Von dem ursprünglichen Cervix-Ca. ist nichts mehr festzustellen. Rasche Besserung des Allgemeinbefindens.
Weitere Erkundigungen aus den Jahren 1927, 1928, 1930—1934 ergeben, daß sich Patientin vollkommen gesund fühle. Weitere Gewichtszunahme.
Am 4. 2. 1934 erfolgt noch Nachricht der Patientin: Bin sehr gesund.

Exitus am 10. 6. 1934 an Magenkarzinom. Nachricht des Sohnes nach Auskunft des behandelnden Arztes.

Eine kritische Beurteilung dieser Krankengeschichten wird besonders zwei Tatsachen auffallend und gerade in Hinblick auf die Frage: handelt es sich in den angeführten Fällen um Spätmetastasen oder um voneinander unabhängige Karzinome, einer besonderen Beachtung wert erscheinen lassen, und zwar:

I. Die lange Zeit, die, abgesehen von der von vornherein geforderten Fünfjahresgrenze, in allen Fällen zwischen dem Abschluß der Behandlung des Gebärmutterkarzinoms und dem Tode an einem Magenkrebs liegt. Dieser Zeitraum beträgt in 5 Fällen (Fall I mit 11, Fall II mit 12, Fall III mit 16, Fall IV mit 15 und Fall VIII mit 12 Jahren) mehr als 10 Jahre, d. h. in 55 % der Fälle ist die 10-Jahresgrenze überschritten, in den restlichen Fällen kam es ebenfalls erst nach 9 Jahren (Fall V und IX) bzw. 8 und 7 Jahren (Fall VII und VI) zum letalen Ende an einem Magenkarzinom. Wir werden später noch eingehender auf diesen Punkt zu sprechen kommen.

Als zweites erscheint es doch besonders bemerkenswert, daß in den meisten der angeführten Krankengeschichten auf die regelmäßig durchgeführten Nachfragen von den Patientinnen über lange Zeitfristen die Auskunft gegeben wurde, daß sie sich völlig wohl befänden und daß eine Gewichtszunahme eingetreten sei. Gerade auf diese letztere Tatsache der Gewichtszunahme möchte ich besonders hinweisen, sprechen sich doch eine ganze Reihe neuerer Arbeiten zur Prognose behandelter Karzinome eindeutig dahingehend aus, daß die Gewichtszunahme eines der sichersten und eindeutigsten Anzeichen eines günstigen Heilungsergebnisses sei. Andererseits stimmt diese Tatsache ja durchaus überein mit der allgemein bekannten klinischen Erfahrung, daß das Magenkarzinom gerade durch die Kürze der Anamnese charakterisiert ist, rechnet man doch im allgemeinen von den ersten Erscheinungen, die ein Magenkrebs macht, bis zum tödlichen Ausgang mit einer durchschnittlichen Frist von einem Jahr.

Wir möchten diese Tatsache besonders deshalb auch noch hervorheben, weil Werner Krause in einer sehr bemerkenswerten Arbeit über die unmittelbaren Todesursachen des Gebärmutter-

karzinoms darauf hinweist, wie täuschend oft das fortgeschrittene Gebärmutterkarzinom und die in seinem Terminalstadium so häufig eintretende Urämie die Erscheinungen eines Magenkrebses machen kann. Er hebt dabei besonders hervor, daß ja die Diagnose eines Magenkarzinoms nicht unbedingt auf den Nachweis eines Tumors in der Magengegend angewiesen ist, denn in einem Fünftel selbst der letalen Fälle ist dieser überhaupt nicht nachzuweisen. So bleiben als Symptome das Erbrechen, die Appetitlosigkeit, die Schmerzen, unter Umständen etwaige Einwirkungen auf den Darmtrakt, wie hochgradige Verstopfung und vor allen Dingen weitgehender körperlicher Verfall. Dabei handelt es sich aber um Erscheinungen, die wir beim Uteruskarzinom, wenn auch nicht immer, so doch außerordentlich häufig antreffen, besonders eben in den fortgeschrittenen Stadien und beim Eintritt in die Urämie.

Interessant sind in diesem Zusammenhang auch Feststellungen von Mesaki, der die Verhältnisse, die sich im Magen bei Gebärmutterkarzinom ergeben, genau studiert hat, indem er angibt, daß die freie Salzsäure und die Gesamtacidität herabgesetzt war, ungefähr ein bis zwei Stunden nach der Probemahlzeit aber anstiegen. Milchsäure wurde häufig gefunden, ferner gewisse Störungen in der Peristaltik des Magens in Form von rascher, oberflächlicher Tätigkeit und damit in Zusammenhang stehende verzögerte Weiterbeförderung des Inhalts, verlängerte Pyloruskontraktionen, Neigung zu Blutungen der Magenschleimhaut usw. Er weist besonders darauf hin, daß diese Veränderungen um so stärker ausgebildet waren, je weiter das Uteruskarzinom fortgeschritten war, und weiter, daß zwischen diesen beiden Organen gewisse Beziehungen beständen. Er führt als Beispiel das Vorkommen von Uterusblutungen bei Magenerweiterung und Atonie, ferner das Erbrechen und Uebelsein beim fortgeschrittenen Uteruskarzinom an.

So wertvoll und interessant ohne Zweifel diese Feststellungen sind, so glauben wir aber doch mit Bestimmtheit annehmen zu können, daß in den von uns angeführten Fällen nicht die beschriebenen Symptome eines fortgeschrittenen Uteruskarzinoms der Anlaß waren, ein Magenkarzinom als Todesursache anzunehmen, also die von den zuletzt behandelnden und die Leichenschau ausführenden Aerzten angegebene

Todesursache als Fehldiagnose aufzufassen sei. Gerade der oben angeführte lange beschwerdefreie Zeitraum und das jahrelange erscheinungsfreie Intervall in allen unseren Fällen berechtigen uns dazu, abgesehen von der Tatsache, daß der als Erfolg der Strahlentherapie festgestellte einwandfreie örtliche Heilungsbefund es doch sehr wenig wahrscheinlich erscheinen läßt, daß sich hier aus einem völlig verborgenen, jahrelangen latentem Karzinomherd in der Gebärmutter plötzlich innerhalb Jahresfrist ein derartig foudroyanter Verlauf herleiten läßt.

Eine Sonderstellung nehmen in unserem Material vielleicht die Fälle IV und V ein, wo nach den Krankengeschichten die Patientinnen über zeitweise Beschwerden von Seiten des Magens geklagt haben. Insbesondere der Vermerk über Blutabgang im Stuhl könnte hier die Annahme rechtfertigen, daß hier bereits Frühsymptome eines Magenkarzinoms oder metastasischer Krebsansiedlung im Magen in Erscheinung getreten seien. Aber ist es nicht, besonders in Hinblick auf das spätere Wiederabklingen der Erscheinungen, viel näherliegender, hier auf die heute doch fast allgemein anerkannte Theorie Konjetzny's über die Entstehung eines Magenkarzinoms an sich aus einem Ulkus ventrikuli hinzuweisen, das in vielen Fällen geradezu als präkarzinomatöser Zustand anzusehen ist und hier also Vorstadien eines Karzinoms im Sinne eines exogenen, dauernden Reizzustandes bei bestehender Krebsdisposition anzunehmen sind?

Wenn also nach der getroffenen Auswahl und aus den angegebenen Gründen die angeführten Fälle die Forderung unseres Themas erfüllen, so haben wir uns, wie schon in der Einleitung angeführt, als nächstliegendes die Frage vorgelegt, ob es sich in unseren Sonderfällen um echte Spätmetastasen handelt, oder ob das zum Tode führende Magenkarzinom einen von dem Gebärmutterkrebs völlig unabhängigen neuen Tumor darstellt.

Borst weist mit nachdrücklicher Betonung darauf hin, daß man immer damit rechnen muß, daß Geschwulstbildungen primär multipel auftreten. Da nun schließlich bei jeder Metastase der Einwand erhoben werden kann, daß es sich um eine zweite selbständige, autochthone Geschwulst handle, führt er an, daß primär multiple Krebse bevorzugt unter besonderen Bedingungen auftreten, und zwar:

1. entstehen sie gerne im Bereich ein und desselben Organsystems (z. B. der Haut),
2. gerne in symmetrischen Organen,
3. in ganz verschiedenen Organen und Organsystemen (Magen-Uterus!),
4. gehören hierher alle jene Fälle, wo ein Karzinom viele Jahre nach Exstirpation eines anderen Krebses auftritt: - gerade dieser letzte Punkt ist von besonderer Wichtigkeit in Hinblick auf unser Material.

Billroth hat eine Reihe von Bedingungen aufgestellt für die Anerkennung einer primären Multiplizität:

1. Verschiedene Struktur.
2. jede Geschwulst muß histogenetisch vom Mutterboden abzuleiten sein.
3. jede Geschwulst muß ihre eigenen Metastasen machen.

Diese Bedingungen sind, worauf auch Borst hinweist, nach heutiger Ansicht sicher zu streng gefaßt. Es läßt sich gegen Billroth's Kriterien vor allem einwenden, daß die Hauptforderung der Verschiedenheit der histologischen Struktur durchaus nicht immer erfüllt zu sein braucht, wie das z. B. bei den Hautkrebsen zutrifft. Auf der anderen Seite kann aber auch, woran Milner in einer eingehenden Arbeit über Impfkarzinome erinnert, sehr leicht eine Artverschiedenheit der Geschwülste vorgetäuscht werden, da eine Metastase nicht nur in der Struktur, d. h. im Verhältnis des interstitiellen Gewebes zu den Karzinomzellen, unter dem Einfluß lokaler Gewebsverhältnisse, sondern auch in Form und Größe erheblich von der Muttergeschwulst abweichen kann. Hier sei auch ein Hinweis von Lubarsch angeführt, der zeigt, daß z. B. auch in Karzinomen, die sich nicht vom Plattenepithel ableiten, Hornperlen vorgetäuscht werden können.

Wir sehen schon daraus, daß die Frage, ob Metastase oder primäre Multiplizität, an sich schon schwer zu entscheiden ist, in meiner Arbeit, wo das Material durchweg ohne histologische Analyse des sekundären Tumors ist, erscheint eine exakt beweiskräftige Beantwortung dieser Frage vielleicht überhaupt nicht möglich. Trotzdem glaube ich, das Material zu einer Reihe von Ueberlegungen benützen

zu können, die uns doch manchen Anhaltspunkt zur Beurteilung dieser Frage liefern.

Daher erscheint es mir zunächst angezeigt, unter Berücksichtigung der neueren Literatur kurz darauf einzugehen, welcher Standpunkt heute im allgemeinen bezüglich der Metastasierung, besonders bezüglich der Voraussetzungen, die zur Metastasierung prädisponieren, eingenommen wird.

Bei der Ausbreitung bösartiger Geschwülste unterscheiden wir zwischen dem Hineinwachsen in die Umgebung (Ausbreitung per continuitatem) und der diskontinuierlichen Ausbreitung. Nur diese letztere, die „echte Metastasierung", kommt ja in unserem Falle in Betracht.

Dabei handelt es sich, wie die Mehrzahl der Pathologen heute annimmt, um das Eindringen von Krebszellen oder Krebszellenverbänden in die Zirkulationsorgane, durch welche sie in entferntere Körperorgane verschleppt werden und dort Tochtergeschwülste erzeugen, die ohne Zusammenhang mit der primären Geschwulst sind. Hier stehen sich nun besonders in dem Punkte noch verschiedene Ansichten gegenüber, ob für die Metastasenbildung ausschließlich die Natur der Gewächszellen maßgebend ist, oder allgemeine und örtliche Faktoren des Gesamtorganismus. Schon Virchow, mehr noch Klebs und Lubarsch haben mit Bestimmtheit die Ansicht vertreten, daß grundsätzlich alle Gewebsarten zur Metastasenbildung befähigt seien und Cohnheim meint, daß die Bösartigkeit eines Gewächses nicht von der Geschwulstart, sondern von dem Wegfall physiologischer Widerstände abhinge.

Wir stellen uns heute die Metastasierung nicht mehr als einen einfachen, embolisch-mechanischen Vorgang vor, sondern als den Ausdruck eingreifender Veränderungen in den biologischen Funktionen eines von Karzinom befallenem Organismus. Auch Borst weist darauf hin, daß es weniger auf die Quantität und ständige Zufuhr der embolisch verschleppten Zellen ankommt, als vielmehr auf deren Lebensenergie, Widerstands- und Akkomodationsfähigkeit und insbesondere auf Sonderbedingungen lokaler und allgemeiner Art. Er sagt wörtlich: „Wir kommen immer mehr zur Ueberzeugung, daß wir ohne die Annahme einer örtlichen, auf tiefer liegenden inneren

Ursachen beruhenden Disposition zur Krebsentwicklung nicht auskommen." Lubarsch betont, daß die normale Resorptions- und Zerstörungsfähigkeit des Organismus eingeschleppten Tumorzellen gegenüber geschädigt sein müsse, ehe Metastasen entstehen und führt als solche die Schutzkräfte des Körpers schädigende Faktoren, unter anderem interkurrente Erkrankungen, die Gravidität usw. an. Besonders aber weist er in diesem Zusammenhang auf die Zerfalls- und Stoffwechselprodukte des Primärtumors selbst hin. Gerade in diesem letzten Punkte stimmt ihm auch Borst zu, der die Frage aufwirft, ob nicht ein Geschwulst die Disposition zur Entwicklung neuer schafft. Die Annahme einer solchen Disposition würde aber auch den Schlüssel liefern, manch anderes Rätselhafte im Auftreten der Metastasenbildung zu erklären.

Praktisch wichtig und für unsere Fälle besonders beziehungsreich ist die Tatsache, daß es durch rechtzeitige Beseitigung des primären Herdes gelingen kann, die Tumorzellen, die in den Zirkulationsorganen des Körpers kreisen, zum Schwinden zu bringen. Ja, es sollen sich sogar bestehende Metastasen wieder zurückbilden können, da sie nicht mehr die zu ihrer Erhaltung und Weiterbildung bestehenden Existenzbedingungen vorfinden, wenn nach rechtzeitiger Entfernung der primären Geschwulst die „Dyskrasie" in Fortfall kommt. So hat Scheidemandel (Berliner klin. Wochenschrift 1908) solche Fälle von klinisch nachweisbaren Lungenmetastasen eines Chorionepithelioms veröffentlicht. Lomer teilt Beobachtungen mit, wonach Aussaaten von karzinomatösen Knötchen aufs Peritoneum verschwunden sein sollen. In seiner neuesten Arbeit: „Der Magenkrebs" geht Konjetzny auch ausführlicher auf diese Tatsache ein und führt an, daß viele metastatisch verschleppte Krebszellen, ja auch bereits seßhaft gewordene Tochterknötchen zugrunde gehen können, besonders in den Lymphknoten, und zwar nicht nur in den regionären, sondern auch in denen der zweiten und dritten Etappe, ebenso aber auch in der Lunge und im Netz, und ihr Zugrundegehen scheint durch Beseitigung des Primärtumors gefördert zu werden. Auch Orth berichtet, daß Karzinomzellen durch Granulationsgewebe vernichtet werden können.

Wie aber sollte man sich — wie das ja in allen unseren Fällen

notwendig wäre — das Auftreten von Metastasen erst nach so langen Jahren, nachdem der primäre Herd klinisch erfolgreich entfernt war, erklären? Man müßte dann annehmen, daß sich die verschleppten Zellen über Jahre hinweg in einem Schlummerzustand in den Geweben zwar lebensfähig erhalten hätten, jedoch erst nach Vernichtung der Abwehrmaßnahmen des Körpers in Erscheinung treten konnten. Oder sollte man mit Ribbert diese Tatsache so deuten, daß sie in den Organen nicht die zu ihrer Entwicklung notwendigen Bedingungen fanden und erst, als sie sich langsam an ihre Umgebung gewöhnt oder aber die besiedelten Gewebe eine solche Schwächung erfahren hatten, daß sie die Tumorzellen nicht mehr an ihrem ungehemmten Wachstum hindern konnten, deren Vermehrung eingetreten sei?

Es erscheint doch, um auf unser Material zurückzukommen, viel einfacher und wahrscheinlicher und ist auch mit unseren heutigen Ansichten über die Metastasierung viel besser in Einklang zu bringen, anzunehmen, daß es sich bei dem zum Exitum führenden Magenkrebsen unserer Fälle um echte primär-multiple Tumoren handelt. Daß die Entstehungsvoraussetzungen des Karzinoms sich an mehreren Stellen geltend machen und daß das Uteruskarzinom wie das Magenkarzinom jedes voneinander unabhängig, aber jedes auf Grund der gleichen Veranlagung entstanden sind, ihr Wachstum also von allgemeinen, in der Beschaffenheit des Gesamtorganismus gelegen, Faktoren abhängig war.

Diese Annahme erscheint um so wahrscheinlicher, als — worauf ich ja oben hingewiesen habe — auch histologisch erwiesen ist (ich möchte hier auch noch auf Forschungen von Goldmann und Lubarsch hinweisen), daß maligne Zellen nach ihrer Festsetzung in anderen Organen wieder zugrunde gehen können. Die embolisch verschleppten Geschwulstzellen zeichnen sich also keineswegs durch eine übermäßige Proliferationsfähigkeit aus, sie scheinen im Gegenteil ziemlich hinfällig zu sein und gehen zugrunde, wenn sie die zu ihrer Ernährung und Weiterentwicklung nötigen Vorbedingungen nicht finden.

Auch aus diesem Grunde erscheint in unseren speziellen Fällen doch die Annahme der primären Multiplizität näherliegend, da ja

hier die verschleppten Zellen über Jahre hinweg auf ihren eigenen Reservevorrat angewiesen wären, bis in den sekundär befallenen Organen durch Wucherung des Bindegewebes und Proliferation der Gefäßchen sich ein Stromagewebe für ihre weitere Entwicklung ausgebildet hat, zumal ja zumeist keine gleichzeitige Verschleppung von Stroma erfolgt.

Unsere Ansicht wird weiter noch bekräftigt durch den Hinweis Lubarsch's, daß zur Entstehung von Metastasen ein Ueberschuß von vollkräftigen Tumorzellen vorhanden sein muß, oder daß stets Nachschübe von embolischem Material stattfinden müßten, — eine Bedingung, die wohl bei keinem unserer Fälle nach der getroffenen Auswahl als erfüllt anzusehen ist.

Wenn ich in dem vorhergehenden Abschnitt auf die Frage der Metastasierung im Allgemeinen eingegangen bin und aus den dargelegten Gründen und unter Berücksichtigung des heute von der Mehrzahl der Krebsforscher eingenommenen Standpunktes zu der Ueberzeugung gekommen bin, daß es sich in unseren Fällen um ein primär-multiples Auftreten von Karzinomen handelt, so hat mich weiter besonders die Frage nach der Häufigkeit echter Gebärmutterkrebsmetastasen in den Magen beschäftigt, in der Hoffnung, auf Grund größeren statistischen Materials aus der neueren Literatur weitere Anhaltspunkte zur Klärung der vorgelegten Frage zu erhalten.

Allgemein gilt es als Erfahrungstatsache, daß das Uteruskarzinom nur selten Organmetastasen macht, worauf die Lehrbücher der Gynäkologie nachdrücklich hinweisen und als Beleg hauptsächlich die alten Sektionsstatistiken von Wagner, Blau und Dybowsky anführen.

Eine interessante Feststellung gibt dazu eine Zusammenstellung von Feilchenfeld:

Organmetastasen machen nach seinem umfangreichen Sektionsmaterial:

Mamma	in	88 %
Gallenwege	„	84 %
Pankreas	„	69 %
Duodenum	„	66 %

Magen	„	54 %
Lunge	„	52 %
Rektum	„	50 %
Oesophagus	„	32 %
Uterus	„	28 %
Dickdarm	„	26 %

Wenn also nach dieser Zusammenstellung aus einem sehr großen Material das Uteruskarzinom an sich verhältnismäßig selten in Organe metastasiert, so ist ferner gerade für unsere Fälle von besonderem Interesse eine Beobachtung Winter's, der bei 44 Frauen, die nach der Totalexstirpation des Uterus zur Obduktion kamen, deren Karzinom sich also noch in operablen Grenzen hielt, keine einzige Metastase gefunden hat. Die oben errechneten Werte werden also auch nur dann erreicht, wenn der Prozeß weit fortgeschritten ist, dürften dementsprechend für unsere Fälle, wo der primäre Herd nach den klinischen Untersuchungen überhaupt nicht mehr nachzuweisen war, noch wesentlich zu hoch liegen.

Eine sehr umfassende Zusammenstellung neuerer Statistiken gibt die Dissertationsarbeit von Willimsky über die Metastasen des Uteruskarzinoms in entferntere Organe.

Nach dieser Arbeit wird eine Metastasierung in den Magen überhaupt nur gefunden in der Statistik von Blau, der die in den Jahren 1859—1870 an der Berliner Charité zur Sektion gekommenen Fälle von Uteruskarzinom, insgesamt 93, zusammenstellt und dabei 3 Metastasen im Magen findet.

Dybowski veröffentlicht 1880 die Fortsetzung dieser Blauschen Statistik, von seinen 110 Fällen metastasierte einer in den Magen.

Die umfangreichste Statistik verdanken wir Albers-Schönberg, der über 564 Sektionsbefunde von Uteruskarzinomen berichtet und dabei auf die Frage der Metastasenbildung sein besonderes Augenmerk richtete. Er fand bei allen seinen Fällen eine Metastase im Magen.

In einer Zusammenstellung und kritischen Würdigung des von ihm angeführten Materials bezüglich der Organverteilung der Gebärmutterkrebsmetastasen erhält Wilymsky aus allen einschlägigen

Statistiken eine Gesamtsumme von

1122 metastasierenden Uteruskarzinomen.

Davon metastasierten:

in die Leber	12,5 %
in das Peritoneum	6,5 %
in die Lunge	4,7 %
in die Niere	2,0 %
in die Knochen	1,7 %
in die Pleura	1,7 %
in die Milz	1,0 %
in den Magen	0,4 %

Eine andere umfassende Zusammenstellung bringt Offergeld, der insgesamt in der Weltliteratur 56 Fälle von Metastasierung eines Gebärmutterkrebses in die Bauchhöhle findet, davon sind Metastasen im Magen:

5

Wenn aus allen diesen Zusammenstellungen also an sich schon eindeutig hervorgeht, daß das Uteruskarzinom nur in einem verschwindend kleinen Prozentsatz in den Magen metastasiert — eine nachdrückliche Bestätigung jenes schon von Virchow gebrachten Hinweises, daß diejenigen Organe, die häufig Sitz primärer Tumoren sind, selten an sekundären Geschwulsten erkranken — so müssen die geringen aufgefundenen Prozentzahlen, wenn wir sie in Beziehung mit unserem Thema bringen wollen, noch eine weitere Minderung erleiden durch die in unseren Fällen verlangte zeitliche Befristung durch die 5-Jahresgrenze. In keiner der angeführten Zusammenstellungen sind nämlich Angaben über den Zeitpunkt des Auftretens der Metastasen enthalten. Die kleinen so errechneten Werte sind also sicherlich noch zu hoch, da ja die Möglichkeit des Manifestwerdens einer Metastase bei dem völligen Fehlen von Erscheinungen von Seiten des Primärtumors, wie in unseren Fällen, immer geringer erscheinen muß, je größer der Zeitabschnitt zwischen dessen klinisch nachgewiesenem Verschwinden und ihrem Auftreten wird.

ZUSAMMENFASSUNG.

In dem Material von 2858 Fällen von Uteruskarzinom des Strahleninstitutes der Universitäts-Frauenklinik München wurden insgesamt 9 Fälle gefunden, in denen es nach klinisch mit größtmöglicher Sicherheit nachgewiesener und durch mehrfache Nachuntersuchungen und Erkundigungen bestätigter Heilung durch Strahlentherapie nach einem Zeitraum von mehr als fünf Jahren zum Auftreten eines Magenkarzinoms gekommen ist, an dem die Patientinnen verstorben sind.

Die an dieses Material angeknüpften Ueberlegungen bezüglich der Frage: Spätmetastase oder primär multipel auftretende Tumoren, werden zugunsten letzterer Annahme entschieden. Maßgebend dafür sind:

1. Die Auswahl des Materials, in dem nur wirklich Fälle herangezogen wurden, in denen keine Erscheinungen von Seiten des Primärtumors mehr aufgetreten sind.
2. Der Standpunkt, der heute allgemein in der Frage der Metastasierung und ihrer Voraussetzung eingenommen wird und auf den näher eingegangen wird.
3. Das aus der Literatur und einer größeren Anzahl von Statistiken gewonnene Material bezüglich der Häufigkeit der Metastasierung in den Magen überhaupt.

Weiter unsere Ansicht unterstützend angeführt werden, neben den Krankengeschichten mit ihren langen beschwerdefreien Intervallen (in 55 % der Fälle über 10 Jahre!):

die Erfahrungstatsache, daß das Magenkarzinom an sich das zweithäufigste primäre Karzinom der Frau ist,

ferner die Tatsache, daß Organe mit so häufigen Primärtumoren überhaupt selten Neigung zur Metastasenaufnahme zeigen.

Aus den dargelegten Gründen und den angeführten Ueberlegungen heraus handelt es sich also in unseren Fällen um Patientinnen, bei

denen es nach der Beseitigung eines Karzinoms der Gebärmutter nach vielen Jahren zu einem erneuten Auftreten eines Karzinoms, und zwar an einer anderen Körperstelle, vom ersten unabhängig gekommen ist. Erscheint es nun nicht naheliegend, in diesen Fällen eine besondere Disposition des befallenen Organismus zum Karzinom anzunehmen? Damit gibt unser Material, worauf ich zum Schlusse noch hinweisen möchte, auch eine Bestätigung jener in der neueren Literatur immer mehr in den Vordergrund rückenden Ansichten, daß es sich beim Krebsleiden nicht um eine ausschließlich lokale Erkrankung handelt, sondern um eine Allgemeinkrankheit. Diese heute schon weitgehend begründete Ansicht versteht unter dem Begriffe der Krebsbereitschaft einen allgemeinen Zustand des Organismus, bei dem es nur eines hinzutretenden lokalen Reizes bedarf, um das Geschwulstleiden auszulösen. Die Krebsbereitschaft ist schon vorhanden, bevor die Geschwulst existiert und sie kann nach der radikalen Entfernung derselben noch weiter bestehen, sie ist ebenso für das Auftreten der Rezidive, wie auch für das mehrmalige Auftreten verschiedener Krebserkrankungen beim gleichen Individuum maßgebend, sie bleibt bestimmend für das weitere Schicksal jedes Krebskranken.

Diese Auffassung vom Karzinomleiden als einer Erkrankung des Gesamtorganismus und der Begriff der Krebsbereitschaft, der in der ärztlichen Vorstellung schon lange existiert und zu dem das von uns bearbeitete Material nur ein bescheidener Beitrag sein soll, wird vielleicht berufen sein, unser ärztliches Denken und Handeln bezüglich der Krebsfrage auf eine ganz neue Basis zu stellen. Vielleicht wird sich aus diesen neuen Erkenntnissen einmal ein Weg zeigen, der uns dann neue Waffen in die Hand gibt im Kampfe gegen die Menschheitsgeißel: Krebs.

LITERATURNACHWEIS.

Borst: Lehre von den Geschwulsten.

Frank: Beitrag zu der Lehre von der Metastasenbildung beim Karzinom. Erlangen 1893.

Goldmann: Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwulste. Bruns Beiträge z. klin. Chir., Bd. 18.

Gruneck: Ueber die Metastasierung des Uteruskarzinoms. Diss. Berlin 1922.

Honda: Ueber Aufbau und Wachstum des Karzinoms in Bezug auf die Metastase. Zbl. f. Path., Bd. 13.

Kitain: Zur Kenntnis der Häufigkeit und Lokalisation von Krebsmetastasen. Virchows Arch., Bd. 238.

Krause: Kritische Untersuchungen über die Ausbreitung des Gebärmutterkrebses und seine unmittelbaren Todesursachen. Diss. Breslau 1933.

Libau: Ueber Fernmetastasen in Organen und Knochen bei dem Genitalkarzinom der Frau. Diss. Berlin 1935.

Lubarsch: Metastasen, Ergebnisse. Jahrg. I und II.

Müller: Beiträge zur Kenntnis der Metastasenbildung maligner Tumoren. Bern 1892.

Offergild: Das Uteruskarzinom und seine Metastasierung in Organe mit innerer Sekretion.

— Ueber seltene Metastasen des Uterus-Ca. in die Bauchhöhle. Archiv f. Gyn., Bd. 287.

Reich: Zur Frage der Metastasierung des Uterus-Ca. Ztschr. f. Geburtshilfe 1933.

Schottländer: Zur Frage der Metastasierung des weiblichen Genitalkarzinoms. 1913.

Walther: Untersuchungen über Krebsmetastasen. Ztschr. für Krebsforschung, Bd. 46.

Zweifel-Payr: Handbuch der Gynäkologie.

LEBENSLAUF.

Als Sohn des Oberveterinärrats Michael Schmid wurde ich am 28. August 1913 in München geboren und besuchte hier nach der Volksschule das Humanistische Theresien-Gymnasium. Nach Ablegung der Reifeprüfung wandte ich mich dem Medizinstudium an der Universität München zu, wo ich mich auch dem Physikum unterzog. Die klinischen Semester belegte ich zunächst an der Universität Hamburg, um dann wieder nach München zurückzukehren, wo ich im Herbst des Jahres 1937 mein medizinisches Staatsexamen mit der Note gut bestand.

Als Medizinalpraktikant war ich zuerst an der I. Med. Universitätsklinik unter Leitung von Prof. Dr. Stepp tätig, dann an der Universitäts-Frauenklinik der Charité in Berlin (Direktor Prof. Dr. G. Wagner). Zur Zeit bin ich Volontärarzt an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München r. d. I. unter Leitung von Prof. Dr. Hoffmeister, nachdem ich am 1. Januar 1939 meine Bestallung als Arzt erhalten habe.